

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 81943

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-105792

EI SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 3 de octubre de 2008, con el N° 08-105792-00000-0000, por la sociedad OPKO HEALTH, INC. (Fl. 107), entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMULACIONES FARMACÉUTICAS: \ SALES DE 8[1-(3,5-BIS-(TRIFLUOROMETIL) FENIL) ETOXIMETIL]-8-FENIL-1,7-DIAZAESPIRO[4.5] DECAN-2-ONA Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO UTILIZANDO LAS MISMAS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2007/008345 del 4 de abril de 2007.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 613 del 19 de febrero de 2010, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 06803 y notificado por fijación en lista el 27 de abril de 2012 se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 143 a 149 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 08-105792-00008-0000 del 11 de septiembre de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 8 (Fls. 164 y 166) que rempazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina "*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.*"

SEXTO: Que de acuerdo con la modificación presentada por la sociedad solicitante y teniendo en cuenta el objeto reivindicado, se modifica el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: "FORMULACIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 81943

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-105792

UNA SAL CRISTALINA DE MONOHIDRATO DE HIDROCLORURO DE LA (5S,8S)-8-
[[(1R)-1-(3,5-BIS-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-ETOXI)-METIL]-8-FENIL-1,7-DIAZA-
ESPIRO[4.5] DECAN-2-ONA".

SÉPTIMO: Que las reivindicaciones 1 a 8 contenidas en los folios 164 y 166, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar composiciones farmacéuticas orales que contengan una sal del compuesto de fórmula I

que sea resistente ante la degradación bajo las condiciones medioambientales en las cuales se manipula y almacena.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una formulación farmacéutica granular compuesta por una sal cristalina de hidrocloreuro del compuesto de la Fórmula I (antagonistas del receptor NK-1) mezclada con uno o más excipientes y opcionalmente un compuesto activo adicional.

6.2. Determinación del estado de la técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad invocada, es decir, el 5 de abril de 2006.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2003/0158173A1	"NK 1 Antagonists"	21/Agosto/2003
D2	US2005/0131011	"Chemical compounds"	16/Junio/2005
D3	FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON VOL.2. 19ª Edición EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA. Capítulo 92 Formas Farmacéuticas Orales Sólidas (páginas 2481-2485)	Métodos de granulación: Granulación húmeda.	1998

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 81943

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-105792

El documento D1¹ divulga el compuesto de Fórmula I (Párrafo [0481] Ejemplos 72a y 72b), que puede presentarse formando sales como la sal de clorhidrato. (Párrafos [0136] y [0137]), preparado en formas farmacéuticas sólidas (Párrafo [0123]) utilizando lactosa y estearato de magnesio.

El documento D2² divulga combinaciones de compuestos antagonistas de NK1 con moduladores del receptor CCR5 (Párrafo [0166]), las cuales, se presentan como formas farmacéuticas sólidas (Párrafo [0116]) que incluyen celulosa microcristalina (aglutinante o desintegrante), almidón pregelatinizado (aglutinante o desintegrante), lactosa monohidratada (diluyente) (Párrafo [0120]), estearato de magnesio (lubrificante Párrafo [0122]) y sodio croscarmelosa (desintegrante Párrafo [0119]).

El documento D3 divulga (Páginas 2481-2485) las generalidades de los métodos de granulación: Granulación húmeda.

6.3. Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

En el presente caso, los compuestos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Una composición farmacéutica compuesta de una sal cristalina de monohidrato de hidrocloreto de la (5S,8S)-8-[(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5] decan-2-ona, lactosa, celulosa microcristalina, sodio croscarmeloso, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio, donde la sal de monohidrato de hidrocloreto posee un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo conteniendo los siguientes picos característicos expresados en término de ángulo de difracción (en 2 θ , todos los valores reflejan una exactitud de $\pm 0,2$), espaciamiento "d" reticular (en Angstroms) e intensidades pico relativas ("RI") (Fl. 164):*

1 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?>

DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20030821&CC=US&NR=2003158173A1&KC=A1

2

<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?>

DB=EPODOC&II=1&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20050616&CC=US&NR=2005131011A1&KC=A1

Página 3 de 9

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 81943
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-105792

Angulo de Difracción (2θ ± 2,2)	RI	Espaciamiento Reticular (Å ± 0,04)
16,1	Medias	5,49
18,4	Medias	4,83
21,6	Fuertes	4,11
23,5	Débiles	3,78

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2, que representa el estado de la técnica:

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Composición farmacéutica que comprende: Una sal cristalina de monohidrato de hidrocloruro de la (5S, 8S)-8-(((1R)-1-(3,5-Bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi)-metil)-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona, la cual posee un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo conteniendo los siguientes picos característicos: Angulo de Difracción (2θ ± 2,2): 16,1; 18,4; 21,6; 23,5. RI: Medias, Medias, Fuertes, Débiles. Espaciamiento Reticular (Å±0.04): 5,49; 4,83; 4,11; 3,78.	Composición farmacéutica que comprende: Una sal hidratada de hidrocloruro de la (5S, 8S)-8-(((1R)-1-(3,5-Bis-(trifluorometil)fenil)-etoximetil)-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	Composición farmacéutica que comprende: Antagonistas de NK1 en combinación con moduladores del receptor CCR5
Lactosa Monohidratada	Lactosa	Lactosa Monohidratada
Celulosa Microcristalina	no se menciona	Celulosa Microcristalina
Sodio Croscarmelosa	no se menciona	Sodio Croscarmelosa
Almidón Pregelatinizado	no se menciona	Almidón Pregelatinizado
Estearato de Magnesio	Estearato de Magnesio	Estearato de Magnesio

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 81943

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-105792

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto de Fórmula I (Párrafo [0481] Ejemplos 72a y 72b), que puede estar hidratado y presentarse en forma de sales de adición como la sal de clorhidrato (Párrafos [0136] y [0137]). El documento D1 divulga además que los compuestos pueden ser preparados en diversas formas farmacéuticas como por ejemplo en cápsulas (Párrafo [0123]) utilizando como auxiliares de formulación lactosa y estearato de magnesio.

Las diferencias entre la composición definida en la reivindicación 1 y la composición del documento D1, consisten en que el compuesto utilizado en la presente invención posee un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo que se detalla en la tabla anterior, además de mencionar auxiliares de formulación adicionales, tales como: celulosa microcristalina, sodio croscarmelosa y almidón pregelatinizado.

No se observa un efecto sorprendente como consecuencia de incluir la sal cristalina de la reivindicación 1 junto con auxiliares de formulación adicionales (lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, sodio croscarmelosa y almidón pregelatinizado) a los mencionados, además no se encuentra en el capítulo descriptivo ninguna evidencia que demuestre algún efecto sorprendente generado por la inclusión de dicha sal cristalina de la reivindicación 1 frente a una composición que contenga una sal del compuesto reivindicado en el documento D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar la formulación conocida en D1 para obtener una formulación sólida alternativa para administración oral, que sea resistente ante la degradación bajo las condiciones medioambientales en las cuales se manipula y almacena."

Sin embargo, es de conocimiento general en el área de la química farmacéutica³, que las diferentes formas cristalinas de un compuesto pueden variar propiedades como solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, entre otras y además que el estudio del polimorfismo es una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos, y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, entre otras.

Además la utilización de estos auxiliares de formulación (lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, sodio croscarmelosa y almidón pregelatinizado) para obtener una formulación farmacéutica sólida ya está divulgada en el documento D2 que divulga combinaciones de compuestos antagonistas de NK1 con moduladores del receptor CCR5 (Párrafo [0166]), las cuales, se presentan como formas farmacéuticas sólidas (Párrafo [0116]) que incluyen celulosa microcristalina (aglutinante o desintegrante),

³ Remington Farmacia 19ª edición. Tomo 1. Página 245 y Tomo 2. Página 2226 a 2231. 1998.
Página 5 de 9

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 81943
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-105792

almidón pregelatinizado (aglutinante o desintegrante), lactosa monohidratada (diluyente) (Párrafo [0120]), estearato de magnesio (lubricante Párrafo [0122]) y sodio croscarmelosa (desintegrante Párrafo [0119]).

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría una forma cristalina de una sal del compuesto conocido en el documento D1, y los auxiliares usados en el documento D2 dentro de la formulación del documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

Por lo tanto la reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18). Las reivindicaciones 2 a 7, no contienen características técnicas adicionales, por lo tanto se considera que no son inventivas.

La reivindicación 8 presenta un método de preparación de la formulación farmacéutica de las reivindicaciones 1 y 2 cuyas características esenciales se muestran en la siguiente tabla:

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D3
Paso a:	-
Preparación de un granulado mediante el proceso que incluye:	Los pasos del método húmedo consisten en: Pesado
(i) Mezclar en seco la sal de monohidrato de hidrocloreuro cristalina de la fórmula I, monohidrato de lactosa, sodio croscarmelosa y almidón pregelatinizado.	Mezcla de polvos secos.
(ii) Granular la mezcla anterior con agua purificada hasta obtener un granulado con un % menor de aproximadamente 32% de peso en agua.	Granulación
(iii) Moler en húmedo el granulado anterior pasándolo por un tamiz de malla N° 8 a N° 10.	tamizado
(iv) Secar el granulado húmedo molido en una secadora de cama de fluido.	secado
	Tamizado en seco
Paso b:	
Mezclar en seco el granulado preparado en el paso a, con celulosa microcristalina, sodio croscarmelosa, y estearato de magnesio.	lubricación

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 81943

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-105792

compresión

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano porque divulga un método de granulación húmeda, el cual es ampliamente reconocido.

El método reivindicado difiere del divulgado en el documento D3 en la sal de monohidrato de hidrocloreuro cristalina de la fórmula I y en que no especifica el paso de pesado ni de tamizado en seco y no continúa hasta la compresión.

El hecho de obviar dichos pasos no produce ningún efecto sorprendente y ninguna característica adicional que haga inventivo el método o dé una alternativa de preparación a lo ya conocido. Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver consiste en "cómo modificar el método del documento D3 para obtener un método de preparación alternativo para la elaboración de la formulación de las reivindicaciones 1 y 2.

De manera que el estado de la técnica sugiere a la persona del oficio normalmente versada en la materia el método de preparación de la reivindicación 8 resolviendo el problema en esta reivindicación. Por lo cual se considera obvia.

Por lo tanto el método de la reivindicación 8 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual una persona del oficio medianamente versada en la materia no podría haber preparado fácilmente las composiciones farmacéuticas de la presente invención porque como mínimo, el polimorfo particular no era conocido en la técnica anterior a la fecha de prioridad más antigua de la presente solicitud y que no hay ninguna enseñanza en particular en los documentos D1 y/o D2 que conduzca a la persona medianamente versada en la materia a seleccionar particularmente la combinación de los ingredientes citados y esperar que tal formulación proporcionara el perfil farmacocinético reivindicado (Fl. 164), este Despacho se permite señalar que es de conocimiento general en el área de la química farmacéutica³, que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, entre otras, y teniendo en cuenta que la sal del compuesto que se pretende proteger ya se encontraba sugerida en el documento D1, es obvio para una persona medianamente versada en la materia que el uso de un polimorfo para la preparación de una composición farmacéutica, mejorará el perfil farmacocinético de dicha formulación. Es importante resaltar que dentro de la solicitud dicho polimorfo no se encuentra caracterizado apropiadamente, ya que como se conoce por un técnico medianamente versado en la materia, cuando un polimorfo se caracteriza por sus parámetros fisicoquímicos, tal como el patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), este debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 81943

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-105792

haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° . Y que además no se encuentra en el capítulo descriptivo ninguna evidencia que demuestre alguna ventaja o efecto sorprendente generado por la inclusión de dicha sal cristalina de la reivindicación 1 frente a una composición que contenga algún tipo diferente de sal o cristal para el mismo compuesto reivindicado en el documento D1.

Adicionalmente, este Despacho considera que la combinación de los documentos D1 y D2 si sugiere la utilización de los auxiliares de formulación: lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, sodio croscarmelosa, almidón pregelatinizado, y estearato de magnesio, en la obtención de la formulación farmacéutica que se presenta en la reivindicación 1, por lo tanto, aunque una persona versada en la materia solamente con lo expuesto en D1 no podría llegar al objeto de la reivindicación 1, si podría hacerlo al combinar la composición expuesta en el documento D1 y la composición expuesta en el documento D2, razón por la cual, el estudio de nivel inventivo se fundamentó en las enseñanzas que en conjunto divulgan los antecedentes.

En referencia al argumento de la solicitante en cuanto al hecho de que el documento D3 corresponde a una referencia general y teórica sobre la granulación húmeda, y que dicha anterioridad es demasiado general como para que una persona del oficio pueda encontrar condiciones de proceso específicas como para lograr un proceso equivalente al de la presente invención, este Despacho considera que el documento D3 por ser uno de los libros más consultados por los químicos farmacéuticos, es un fiel reflejo de los conocimientos de un técnico medio en este campo, por tal razón el objetivo de citar el documento D3 es precisamente demostrar que una persona media versada en la materia conoce perfectamente las generalidades para obtener el procedimiento de la reivindicación 8 específicamente para la elaboración de la formulación reivindicada en 1 y 2.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "FORMULACIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE UNA SAL CRISTALINA DE MONOHIDRATO DE HIDROCLORURO DE LA (5S,8S)-8-(((1R)-1-(3,5-BIS-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-ETOXI)-METIL]-8-FENIL-1,7-DIAZA-ESPIRO[4.5]

4 Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad. Página 163. 2011.

Página 8 de 9

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 1401186764

S Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5737020
Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 81943

Por la cual se deniega una patente de invención

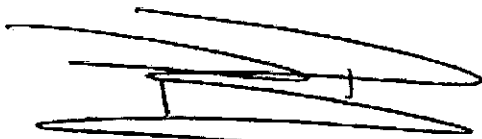
Rad. PCT/08-105792

DECAN-2-ONA".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad OPKO HEALTH, INC., entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., el 28 Dic 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor
CARLOS REINALDO OLARTE GARCÍA
office@olartemoure.com

Elaboró: Ximena Isabel Andrade Hermoso ✓
Revisó: Natalia Lamprea Bermudez ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓